

Demens og kardiovaskulære risikofaktorer - Er det en sammenheng?

En litteraturstudie av Katharina Eimind og Christine Strømme Assnes

Forord

Ideen om å skrive om kardiovaskulære risikofaktorer og demens fikk vi av vår veileder Espen Bjertness. Demens er en samlebetegnelse på flere tilstander som delvis har ukjent etiologi. Tilstanden er vanlig og antallet som rammes er økende. Det finnes i dag ingen god behandling, noe som gjør forebygging svært aktuelt. Tilstanden har stor betydning både for enkeltindividet og pårørende, og også samfunnsøkonomisk. Etter søk i PubMed og Cochrane fant vi at sammenheng mellom kardiovaskulære risikofaktorer og demens og hvorvidt demens er mulig å forebygge og /eller påvirke progresjon ville egne seg til en oppgave. Prosessen har vært lærerik og utfordrende på ulike områder. Vi synes særlig det har vært utfordrende med tanke på at mange studier er relativt upresise når det gjelder å presisere hva slags demens studiepopulasjonene har hatt, delvis at det ofte er snakk om blanding av flere typer, samt til dels ukjent patofysiologi og virkningsmekanismer for de forskjellige risikofaktorene.

Vi er to som har skrevet oppgaven over et relativt langt tidsrom (begynte november 2008, leveres oktober 2010). Vi valgte å gjøre søkene i januar 2009 og har jobbet ut fra det materialet frem til 2010. Fordeling av arbeidsoppgaver har blitt gjort ved at vi har tatt for oss hver vår database; Cochrane og PubMed. Vi har deretter samkjørt søkene, fordelt studier for lesing, sette inn i tabell og deretter fordelt risikofaktorene og skrevet resultat- og diskusjonsbit for hver risikofaktor. Innledning med aktualisering og faktadel ble delt på to, så skrev en metodedelen og en annen konklusjon. Vi har konferert med hverandre jevnlig i prosessen, noe som har vært nødvendig både for å planlegge arbeidsfordeling og sørge for at oppgaven kontinuerlig har fått full uttelling av begge parters arbeid.

Vi vil rette en spesiell takk til:

- Vår veileder Espen Bjertness som har kommet med tilbakemeldinger, tips om hvilke forfattere og studier som kan være aktuelle og hvordan oppgaven skulle utformes.

Abstract

Antall eldre vil øke betydelig de neste 50 årene. Dette vil medføre en økning i hvor mange som lider av demens, noe som gjør forbygging til et svært aktuelt tema. Vi har undersøkt om de kardiovaskulære risikofaktorene hypertensjon, diabetes, økt kolesterol, fysisk inaktivitet og røyking kan ha en innvirkning på risikoen for demens, og om intervensjon på disse risikofaktorene eventuelt kan ha effekt. Hypertensjon midt i livet øker risikoen for både Alzheimer sykdom og vaskulær demens senere i livet. Det er også funnet en sterk assosiasjon mellom diabetes mellitus og økt risiko for utvikling av både vaskulær demens og Alzheimers sykdom. Økte kolesterolverdier gir økt risiko for særlig Alzheimers sykdom. Mens man tidligere trodde at røyking beskyttet mot Alzheimers sykdom, er det nå gjennomført flere kohortestudier som viser det motsatte. Fysisk aktivitet ser også ut til å kunne redusere risikoen for å utvikle demens. For flere av risikofaktorene tar det tid fra eksponering til de første kliniske tegnene på sykdom viser seg. Effekten av medikamentell behandling er foreløpning noe mer usikker, men det finnes studier som tyder på det kan ha effekt. Det vil være ønskelig med flere studier før man endelig kan konkludere med sammenhengen mellom disse kardiovaskulære risikofaktorene og økt risiko for demensutvikling. Særlig effekten av behandling er foreløpning noe usikker. Og felles for dem alle; mekanismene som knytter hypertensjon, diabetes, økte kolesterolnivåer, fysisk inaktivitet og røyking med demensutvikling er i stor grad ukjente.

The number of elderly will increase during the next 50 years leading to a sharp increase in number of people suffering from dementia. As there is no cure, prevention is important. With this research we wanted to find out whether cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, high cholesterol, lack of physical activity or smoking may play an important role in the development on dementia. Hypertension during midlife increases the risk of developing both Alzheimer's disease and vascular dementia in late life. There is also an association between diabetes and dementia. High cholesterol increases the risk of Alzheimer's disease. Early studies from the 1990s found that smoking might prevent Alzheimer's disease, but during the last two decades this has been disproved and resent research find that smoking is a risk factor for Alzheimer's disease. The different risk factors have in common that is might take as much as several decades from exposure to the development of disease. The effect of medical treatment is still doubtful, but there has been research showing promising results. But the link between the cardiovascular risk factors and the development of dementia are to a large extent still unknown.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Abstract	3
Innledning.....	5
En aktuell problemstilling	5
Målsetning med oppgaven	8
Fakta om demens.....	8
Alzheimers sykdom.....	9
Vaskulær demens	11
Lewy-legeme demens.....	12
Frontotemporal demens	13
Metode.....	15
Resultater.....	18
Hypertensjon	18
Diabetes	19
Kolesterol	22
Fysisk aktivitet	23
Røyking	25
Diskusjon og konklusjon	27
Resultat.....	27
Metode og feilkilder	27
Konklusjon	28
Tabeller.....	29
Oversiktsartikler	29
Metaanalyser	36
Referanser.....	37

Innledning

En aktuell problemstilling

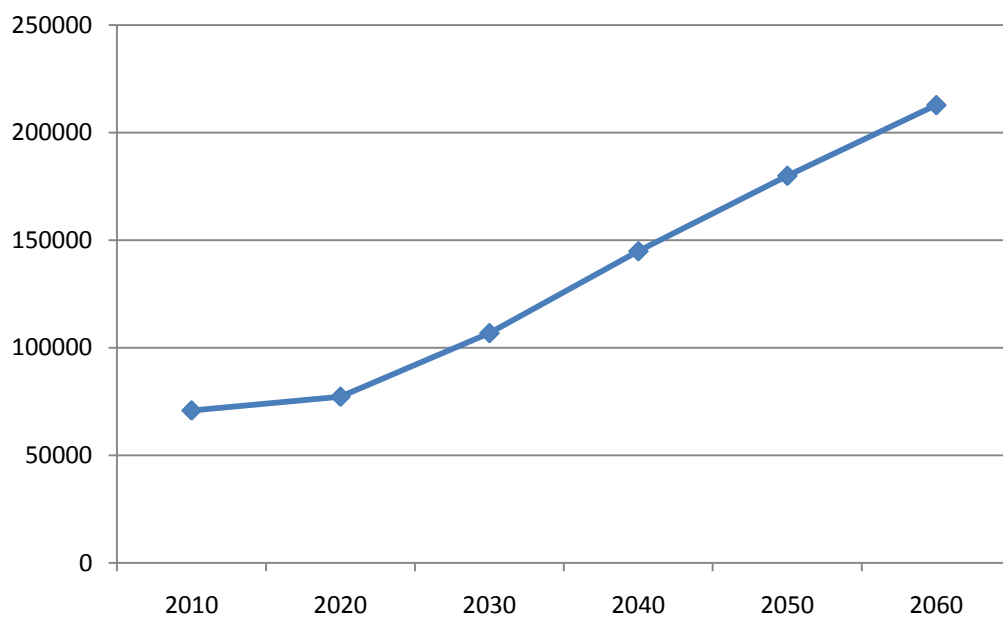
Demens påvirker både livet til den som rammes av sykdommen, familie og pårørende, samt at det er en sykdom som krever store, både menneskelige og økonomiske, ressurser fra samfunnet. Etter hvert vil de fleste som rammes ha behov for betydelig hjelp i hverdagen og for mange blir det nødvendig med en sykehjemsplass. Den viktigste risikofaktoren for demens er alder. Det er svært få med en demensdiagnose under 65 år, mens for de som opplever å runde 90 vil hele 40 % rammes av sykdommen.¹ Samtidig som eldrebølgen for alvor slår inn over landet om 10 år vil også antallet demente øke kraftig. Mens det i dag er ca. 70.000 som lider av en demenssykdom i Norge vil det om 50 år være 210.000. Andelen demente av totalbefolkningen dobles fra dagens 1,5 % til 3 %. Dette vil kreve store ressurser. Det vil være av stor betydning hvis man har mulighet til å forebygge eller utsette demenssykdom. Under følger en tabell som viser hvor mange demente det vil være i forskjellige aldersgrupper, hvor mange demente det vil være totalt og hvor stor andel av totalbefolkningen de vil utgjøre.

Tabell 1. Fremskrivning av antall med demens i Norge 2010-2060^A

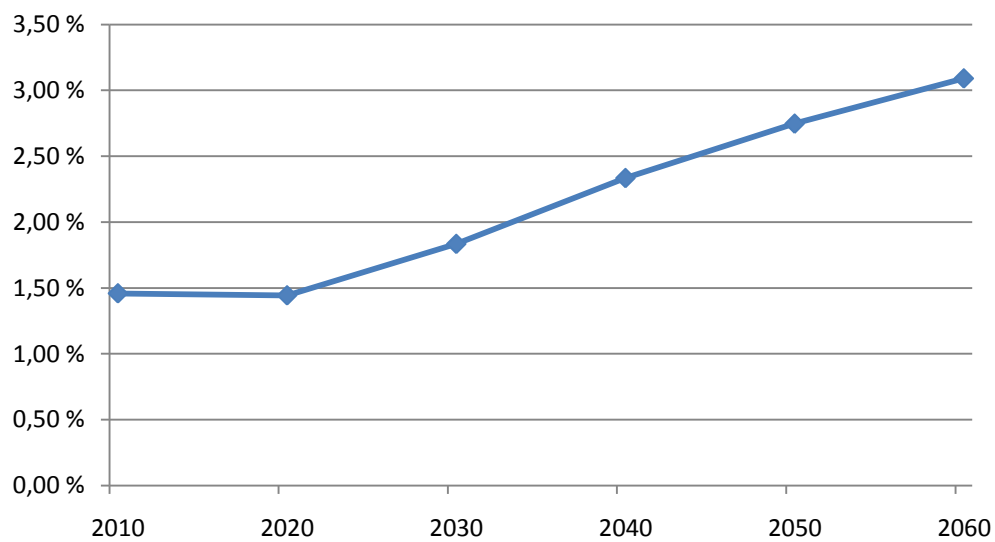
		2010	2020	2030	2040	2050	2060
	Andel demente						
65-69 år	0,009	212035	274650	310944	348876	340373	382646
70-74 år	0,021	157453	257419	276687	327626	315458	348065
75-79 år	0,061	132451	173139	230914	269165	309716	309242
80-84 år	0,176	108896	109536	187857	212303	262708	262888
85-89 år	0,317	75106	67924	97630	139398	174718	214026
90 år og eldre	0,407	35760	44108	49333	90534	122133	169619
Totalt antall demente		70823	77201	106785	144841	179911	212766
Totalbefolkning		4 858 070	5 352 466	5 824 071	6 205 336	6 548 230	6 882 259
Demente som andel av befolkningen		0,0146	0,0144	0,0183	0,0233	0,0275	0,0309
Andel demente i gruppen 65+		0,0981	0,0833	0,0926	0,1044	0,1180	0,1262

A. Prevalenstillene er hentet fra ”The Rotterdam Study”¹. Fremskrevet folkemengde pr. 01.01.2010 etter alder. Alle befolkningstall er basert på mellomnivået for fruktbarhet, levealder, innenlands flytting og nettoinnvandring og antall gjelder for 01.01 det aktuelle året. Tabellen er utarbeidet ved hjelp av statistikkbanken til Statistisk sentralbyrå²

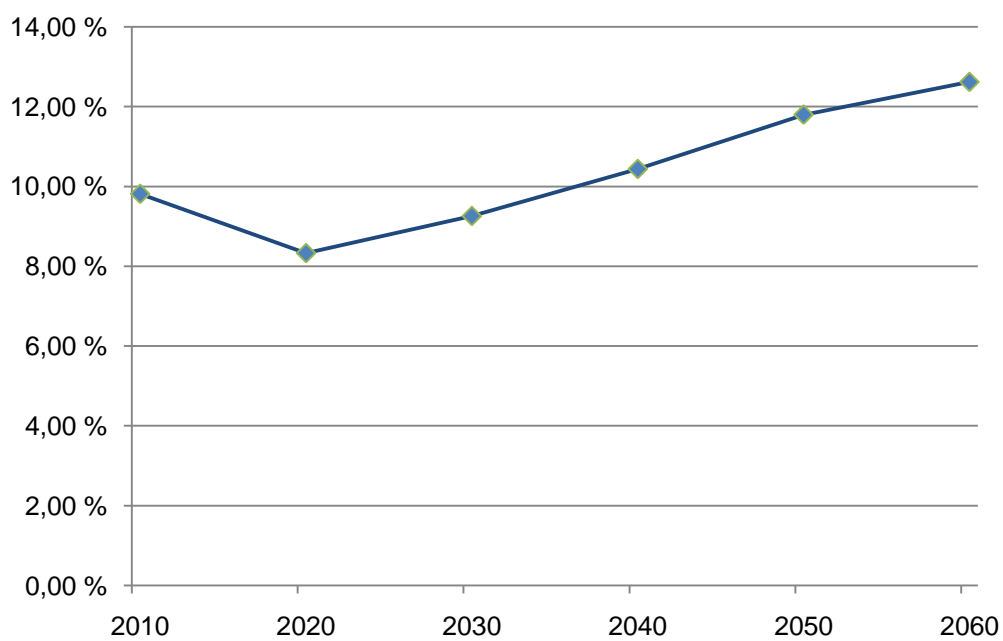
Figur 1. Antall demente frem til 2060



Figur 2. Demente som andel av totalbefolkningen



Figur 3. Andel demente i befolkningsgruppen 65+



Målsetning med oppgaven

For å kunne møte det økende antall demente de neste 50 årene har vi ønsket å vurdere hvorvidt det kan være mulig å forebygge/reducere risikoen for demens. Flere studier har funnet en assosiasjon mellom kardiovaskulære risikofaktorer demens. Vi ønsket gjennom en litteraturstudie å få oversikt på området. Vi har sett på de fem risikofaktorene hypertensjon, økt kolesterol, diabetes mellitus, røyking og fysisk inaktivitet som aller er modifiserbare med medikamentell behandling eller endret livsstil.

Fakta om demens

Definisjoner og inndeling

Det finnes flere definisjoner av demens. I ICD-10³ er demens angitt å være ”et syndrom som skyldes sykdom i hjernen, vanligvis av kronisk og progressiv natur, med forstyrrelse av flere høyere kortikale funksjoner som hukommelse, tankeevne, orienteringsevne, forståelse, regneferdighet, læreevne, språk og dømmekraft. Bevissthetsnivået er ikke redusert. Svekkelser av kognitive funksjoner blir vanligvis ledsaget av, men kan også etterfølge, svekkelser av følelsesmessig kontroll, sosial atferd og motivasjon.” Videre har ICD-10 som diagnosekriterie at reduksjonen i hukommelse og tankeevne svekker utførelsen av dagliglivets aktiviteter og at symptomene må ha vart i minst 6 måneder.³ DSM-IV⁴ kriteriene har som et liknende kriterie at de kognitive funksjonene skal interferere med evnen til arbeid, evne til sosial fungering og relasjoner til andre mennesker.⁵ Dette kan medføre at demensdiagnosen først stilles på et senere tidspunkt enn hva som ellers hadde vært mulig.⁶

Mild kognitiv svikt (mild cognitive impairment = MCI) er en mellomtilstand mellom normal aldring og demens. Diagnosekriteriene er: Opplevd hukommelsesproblem (bekreftet av pårørende), påvist hukommelsesreduksjon ved nevropsykologisk testing, ingen utfall på andre kognitive områder, normal fungering i dagliglivet og tilfredsstillende ikke demenskriterier.⁸ Pasienter med MCI virker å ha økt risiko for å utvikle demens.

Den normale kognitive svekkelsen som skjer i forbindelse med aldring består hovedsakelig av milde forandringer i hukommelse og evne til bearbeiding av informasjon, som ikke er progressive og ikke affiserer evnen til å fungere i dagliglivet.⁵

Diagnosen demens sier ikke noe om årsaken. Det finnes imidlertid undergrupper av demens. Over 60 % av de eldre med demens har Alzheimers sykdom (AD)^{3,5} Vaskulær demens (VaD) står for ca 10-20 %.³ Frontotemporal demens og Lewy-legeme demens er også relativt vanlig. Estimaterne varierer noe mellom ulike studier. Man ser ofte en kombinasjon av ulike demenstilstander.⁷

Tabell 2. Oversikt over demenstilstander^B

Degenerativ demens	Vaskulær demens	Sekundær demens
<ul style="list-style-type: none"> - Alzheimers sykdom, tidlig og sen debut. - Demens ved Lewy legeme sykdom. - Fronto-temporallappsdemens. - Picks sykdom. - Parkinsons sykdom. - Huntingtons sykdom. - Andre sjeldne degenerative sykdommer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombo – emboliske infarkte (er). - Sykdom i små kar (lakunære infarkter). - Iskemisk – hypoksiske skader. 	<ul style="list-style-type: none"> - Normaltrykkshydrocephalus. - Metabolske forstyrrelser. - Intoksikasjoner. - Infeksjoner (CJD, AIDS, Lues, Herpes, andre). - Tumores. - Traumer.

MMSE (Mini Mental Status Examination) test

MMSE er den mest brukte kognitive testen for demens i USA.⁵ MMSE tester et vidt spekter av kognitive funksjoner, som orientering, oppmerksomhet, regning, språk og erindring.⁵

MMSE inneholder 5 hovedoppgaver, hvor den første er 10 spørsmål om orientering, for eksempel ”hvilken dag er det i dag” og de andre oppgavene tester evner som gjentakelse av ord, baklengs telling, korttidshukommelse, baklengs staving og språk og skriving.^{8,5}

Maksimal skår er 30 poeng og en skår på mindre enn 24 poeng indikerer demens eller delir.

Ved denne poenggrensen har MMSE en sensitivitet på 87 % og en spesifisitet på 82 %.⁵

Testen er imidlertid ikke sensitiv for mild demens og testresultater kan påvirkes av alder, utdanning, språk, visuelle - og motoriske evner.⁵

Alzheimers sykdom

Forekomst

AD er den vanligste formen for demens hos eldre. I Norge har 70000 personer aldersdemens, av disse antas 60-70 % å ha AD.⁸ Ca 97 % er eldre enn 65 år.⁸ Prevalensen er høyere blant kvinner enn menn, også når det er korrigert for alder.⁸

B. Hieronimus. Forum for angst og depresjon.

<http://www.hieronimus.org/cgi-bin/hieronimus/imaker?id=1304&method=artikkel.show> (19.10.10)

Årsak

Man kjenner ikke årsaken til AD. Mikroskopisk vil man i en biopsi fra en hjerne med AD finne kraftig økt mengde av såkalte senile plakker (SP) i forhold til hva som vil være tilfelle ved normal aldring. En vesentlig faktor synes å være en defekt i amyloid precursorprotein (APP) som medfører avleiring av unormalt amyloid i sentralnervesystemet.⁸ Avleiring av SP etterfølges av sekundære kaskader med inflammasjon, toksisitet og antakelig apoptose, som medierer ytterligere skade.⁵ Avleiring av SP er knyttet til flere gener. PS₁ og PS₂ er knyttet til defekt spalting av amyloid precursor proteinet, men kan foreløpig kun påvises ved autosomal dominant AD med tidlig debut.⁸ Man vil også finne såkalte neurofibrillære tangles (NFT) og redusert antall neuroner. Det er imidlertid usikkert om disse SP og NFT er produktet av- eller årsaken til patogenesen ved AD.⁵ Makroskopisk vil man ved CT/MR kunne se en diffus cerebrokortikal hjerneatrofi, men det er et uspesifikt funn som også sees ved andre demensformer og ved normal aldersforandring. Funksjonelt er det tap av kolinerg funksjon og tap av andre neurotransmitterfunksjoner.

Neurofibrillære tangles består av en hyperfosforylert form av mikrotubuli-assosiert protein, tau, som er viktig for cytoskjelettet i cellene. Alvorligheten i kognitiv svekkelse ved AD korrelerer mer med omfanget av NFT enn med amyloid avleiring.⁵ Apolipoprotein E-polymorfisme på kromosom 19 (ApoE-c4) er også assosiert med Alzheimers sykdom med kompleks arvegang, men man tester ikke genetisk fordi assosiasjonsstyrken er usikker.

Disponerende faktorer

Alder er viktigste risikofaktor for AD.⁸ Arvelig disposisjon har mest betydning ved tidlig debut av AD. Andre risikofaktorer er hodetraumer⁶ og lav utdanning⁵. Faktorer som disponerer for VaD øker også risikoen for AD.⁶ Blant disse er hypertensjon, diabetes mellitus (DM2), koronar hjertesykdom, generalisert aterosklerose, røyking, høyt kolesterolnivå og tidligere slag.⁸

Klinisk bilde

AD kan deles i 2 undergrupper etter tidspunkt for debut; de med tidlig debut (før 65 år) og de med sen debut (etter 65 år). Sykdommen diagnostiseres sjelden før 60 års alder og både insidens og prevalens øker med alderen. Videre har den langsom, gradvis utvikling og progresjon. AD med tidlig debut har relativt rask progresjon.

Hukommelsesproblemer, særlig for nyere hendelser er karakteristisk. Hukommelse for tidligere hendelser er ofte kun lett affisert, men forverres også etter hvert. Språkproblemer i form av problemer med å finne ord kan komme tidlig og medføre et forenklet språk. Nedsatt visuell oppmerksomhet og tolkningsproblemer av visuell informasjon kan også bli affisert relativt tidlig, det samme gjelder personlighetsforandringer. Etter hvert tilkommer problemer med å fungere i dagliglivet, og da særlig i situasjoner som ikke er svært rutinemessige. Apraksi kan forsterke disse problemene. Gjennomsnittlig forventet levetid etter diagnose av AD er ca 7-10 år.⁸

Behandling

I tillegg til psykososial behandling og tilrettelegging rundt pasienten, behandler man symptomer med medikamenter som øker acetylkolineffekten i hjernen. Dette fordi reduksjon i kolinerge funksjoner inngår som et ledd i sykdommen. Kolinesterasehemmere har særlig vært brukt. Behandling med slike medikamenter angriper antakelig ikke sykdomsprosessen, men kan gi noen pasienter utsettelse av mer alvorlige symptomer og bedre funksjonsevnen.^{6,8}

Memantin, en blokker av glutamaterge NMDA reseptorer, har også effekt på enkelte symptomer.^{6,8} Ellers anvendes antipsykotika og andre medikamenter som demper symptomer som hallusinasjoner, angst og depresjon.

Vaskulær demens

Forekomst

VaD er den nest hyppigste årsaken til demens og forårsaker ca 20 % av alle demenstilfeller i Europa og Nord-Amerika, enten alene eller i kombinasjon med AD.⁸ Både cerebrovaskulære sykdommer og AD forekommer hyppigere i høy alder og det er derfor i mange tilfeller vanskelig å vite om det er den ene eller andre sykdommen som er viktigst for pasientens symptomer. Det er også grunn til å anta at cerebrovaskulære forhold kan påvirke utviklingen av AD.⁶ Det er noe geografisk variasjon i prevalensen av VaD og menn er affisert mer enn kvinner.⁸

Årsak

VaD er en demenssykdom som utvikles i sammenheng med cerebrovaskulær sykdom.⁵ VaD kan videre inndeles i 5 hovedgrupper⁸: Multiinfarktdemens, demens grunnet infarkt i områder som er kritisk for mental funksjon, lakunær demens, demens forårsaket av hjerneblødning og Binswangers sykdom (subkortikal leukoencefalopati)). I tillegg finnes en sjelden variant av vaskulær demens som skyldes amyloid angiopati (amyloide avleiringer i blodkar som kan gi intracerebrale blødninger og ischemisk karsykdom), denne er i tillegg assosiert med AD.⁸ VaD kan også klassifiseres som kortikal, subkortikal eller blandet demens.⁸

Ved multiinfarktdemens er det gjentatte cerebrale infarkt som til sammen gir omfattende hjerneskade. Ved demens grunnet infarkt i områder som er kritisk for mental funksjon, er det snakk om områder i parietallappene, thalamus og gyrus singuli. Det er altså området infarktett rammer som avgjør om det vil forårsake demens: et infarkt som kun rammer motorisk korteks vil med andre ord ikke gi demens i seg selv. Ved lakunær demens er det små infarkter i dypet av hjernen som forårsaker små lesjoner i hjernevevet, særlig i capsula interna, de dype grå kjerner og hvit substans. Binswangers sykdom (subkortikal leukoencefalopati) er, i likhet med lakunær demens, en småkarsykdom.

Cerebrovaskulær sykdom kan gi både fokal og diffuse sykdom, hvor fokal sykdom opptrer i forbindelse med tromboliske eller emboliske vaskulære okklusjoner, mens diffus sykdom hyppigst opptrer i forbindelse med kronisk hypertensjon.⁸ Cerebrovaskulær sykdom er imidlertid sjelden eneste årsak til demens

Det finnes imidlertid studier som viser at det som klinisk antas å være VaD demens i mange tilfeller egentlig dreier seg om en kombinasjon av en subklinisk AD og vaskulære omplikasjoner.^{9,10} Det er vanskelig å skille hvilken sykdomsårsak som er viktigst for pasientens symptomer, i og med at både cerebrovaskulære sykdommer og AD forekommer hyppigere i høy alder.⁶

Disponerende faktorer

Alder er den viktigste risikofaktoren for både VaD og AD. Alder sammen med diabetes og hypertensjon er hevdet å være de viktigste risikofaktorene for vaskulær demens.⁸ Andre risikofaktorer er forhøyet homocystein og røyking.⁶ Det vil være økt risiko for å utvikle VaD etter episoder/sykdommer som har medført generell iskemi og hypotensjon, som hjertestans og etter blødninger i hjernen med skade i områder av betydning for mental fungering.⁶ Det er også sjeldne årsaker til VaD som nedarves autosomalt dominant. (cerebral autosomal dominant arteriopati og amyloide angiopatier).⁶

Klinisk bilde

Ved vaskulær demens er tap av eksekutivfunksjoner mer dominerende enn tap av hukommelse. Videre foreligger det ofte psykomotorisk svekkelse, oppmerksomhetsproblemer og personlighetsendringer. Uttalte depresjoner er forholdsvis vanlig og i langtkomne tilfeller har mange pasienter hallusinasjoner. Det kliniske bildet vil variere avhengig av hvilke områder av hjernen som rammes og hvilken mekanisme som ligger bak. Ved kortikal affeksjon foreligger ofte akutt sykdom med ledsagende motorisk affeksjon og eventuelt afasi.⁶ Ved forandringer i hvit substans sees oftere gradvis progresjon, og ved multiinfarktdemens ses klassisk trinnvis forverring av demenssykdommen.⁸ Prognosen ved VaD er dårligere enn ved AD, grunnet økt forekomst av andre atherosklerotiske sykdommer.⁸

Behandling

Også her er psykososial behandling og tilrettelegging av forhold rundt pasienten viktig. Psykiatriske symptomer kan også behandles som ved AD. Det er ikke dokumentert effekt av acetylkolinesterasehemmere, som ved AD.⁸ Det er imidlertid viktig å forebygge nye slag og progresjon av cerebrovaskulær sykdom.⁸

Lewy-legeme demens

Forekomst

Lewy-legeme demens er trolig årsak til 15-25 % av demenstilstander.⁸ Den blir i økende grad klinisk erkjent som nest vanligste årsak til demens, etter AD.⁵ Obduksjonsfunn viser at Lewy-legeme demens foreligger hos inntil 40 % av pasienter med samtidig AD,⁸ og Lewy-legemer finnes i hjernen til pasienter som på klinisk grunnlag har fått diagnosen AD.⁶ Lewy-legemer finnes ellers særlig ved Parkinsons sykdom.

Årsak

Lewy-legemer består av flere forskjellige proteiner og finnes i basale kjerner som substantia nigra. I korteks finnes de spesielt frontalt og i temporallappen. Alfa-synuclein er antatt å være den viktigste bestanddelen, og både Parkinsons sykdom med demens og demens med Lewy-legemer er ”synukleinopati”, det vil si at de er nevrodegenerative tilstander med unormal aggregasjon av alfa-synuklein. Lewy-legemene fungerer som surrogatmarkører for nevrontap.⁸ Utfallet av Lewy-legeme aggresjonen er avhengig av lokalisasjonen i hjernen, for eksempel er Lewy-legemer i nigrostriatale baner assosiert med Parkinsons sykdom.⁸ Nevrokjemisk er reduksjon av kolinerg neurotransmisjon, i likhet med AD, en sentral prosess i sykdomsutviklingen, og antakelig foreligger det en mer markert kolinerg svikt enn ved AD. Det er også nedsatt mengde dopamin (som ved Parkinsons sykdom).^{6,8}

Disponerende faktorer

Det er per 2006, i følge Norsk Elektronisk Legehåndbok,⁸ ikke identifisert spesifikke risikofaktorer. Det er heller ingen oversiktsartikler publisert om dette i ”Cochrane Library” per november 2009. I sjeldne tilfeller nedarves Lewy-legeme demens som en autosomal dominant tilstand sammen med Parkinsons sykdom.⁸

Klinisk bilde

Det kliniske bildet ved Lewy-legeme demens er, foruten demens, karakterisert ved en fluktuerende konfusjon, oppmerksomhetsproblemer, visuospatielle vansker, psykiatriske symptomer og kognitiv svekkelse. Debuten kan ofte likne delir. Ofte ses markerte variasjoner i skåren på kognitive tester som MMSE (Mini-Mental Status).⁸ Hos 75 % foreligger parkinsonistiske symptomer, spesielt i form av akinesi og rigiditet. Motoriske symptomer forutgår ofte demens med mange år.^{6,8} Både syns- og hørselshallusinasjoner forekommer, hvor synshallusinasjoner opptrer hos 70-80 % av pasientene. Hukommelsen kan, i motsetning til ved AD, være forholdsvis intakt i tidlige faser. Eksekutive funksjoner affiseres tidlig. De fleste eksperter mener at forverring av tilstanden og mortaliteten ved Lewy-legeme demens er den samme som for AD.⁸

Behandling

Også her er psykososial behandling og tilrettelegging av forhold rundt pasienten viktig. Personer med Lewy-legeme demens har økt følsomhet for nevroleptika, og forsøk på å behandle hallusinasjonene med nevroleptika kan resultere i irreversibel parkinsonisme og svekket bevissthet. Aetylkinesterasehemmere er foreløpig kun indisert ved AD, og de kan forverre parkinsonistiske symptomer hos pasienter med Lewy-legeme demens, men noen studier viser også at det kan være like effektivt som hos de med AD.⁸

Frontotemporal demens

Frontotemporal demens er en nevropatologisk og klinisk heterogen gruppe degenerative sykdommer som hovedsakelig rammer frontallappene og/eller tinninglappene.^{11,5} Sykdommen gikk tidligere under navnet Picks syndrom, etter legen som beskrev sykdommen. I dag er Picks syndrom en av undergruppene, idet frontotemporal demens kan forekomme uten ”pick-patologi”. Det er flere termer brukt for å beskrive syndromet og det er fremdeles uklarhet rundt den foretrukne terminologien.⁵

Forekomst

Frontotemporal demens 10-20 % av demenstilstander hos yngre individer (<65 år).¹¹ I den eldre befolkning er sykdommen mer sjelden¹¹ og den presenterer seg sjelden etter 75 års alder.⁵ Menn og kvinner rammes likt.

Årsak

Patogenesen ved frontotemporal demens er uklar.⁵ Familiær opphopning er tilfelle i 20-40 % av tilfellene. CT/MR kan vise frontal eller frontotemporal atrofi^{5,11} og perfusjonsundersøkelse av hjernen (SPECT, PET) viser ofte en nedsatt funksjon i fremre del av hjernen.¹¹ Det er foreslått tre nevropatologiske subtyper av frontotemporal demens basert på tilstedeværelse eller fravær av tau og ubiquitin inklusjoner.⁵ De med tau positiv patologi inkluderer blant annet Pick’s sykdom og frontotemporal demens med parkinsonisme.⁵ En annen undergruppe med tau- og ubiquitin-negativ patologi med nevrontap og gliose har også blitt kalt ”Dementia

lacking distinctive histology” (DLDH).⁵ En tredje undergruppe har tau- negativ og ubiquitin positive inklusjoner i gyrus dentatus og hjernestamme motorneuroner sammen med frontotemporalt neurontap og gliose.

Disponerende faktorer

Utover en viss arvelighet, vet man ikke hva som kan forårsake sykdommen.¹¹

Klinisk bilde

Sykdommen debuterer typisk i slutten av 50-årene eller begynnelsen av 60-årene og de tidligste symptomene er personlighetsforandring og atferdsforstyrrelser eller språkproblemer, avhengig av hvilken undergruppe av frontotemporal demens det er snakk om.^{5,11} Det er typisk at debuten av den frontotemporale demensen presenterer seg enten som en progressiv endring i personlighet og oppførsel eller som en progressiv form for afasi. Minne og orientering er ofte bedre bevart, men man ser ofte dårlig planleggingsevne og oppmerksomhet, samt sviktende eksekutive funksjoner.¹¹ Kognitiv fungering kan tidlig i forløpet være godt bevart og man kan få normale utfall i MMSE tester. Den progredierer, uansett undergruppe, til global demens etter hvert.⁵ Hos et mindretall av pasientene kan motoriske symptomer komme sammen med de initiale manifestasjonene av sykdommen. Frontotemporal demens virker å progrediere raskere enn AD.⁵ Vanlig overlevelse fra diagnosetidspunkt til død er 4-8 år.⁵

Behandling

Kun symptomatisk behandling benyttes, i form av SSRI og benzodiazepiner. Tradisjonelle nevroleptika er ofte kontraproduktive.¹¹

Metode

Både demens og kardiovaskulære risikofaktorer er store temaer, og en utfordring har derfor vært å avgrense søkene. Arbeidet med denne oppgaven har pågått over lengre tid og søkene ble foretatt i januar 2009. Det er derfor en tidsavgrensning på søkene, og denne har vi satt til 31.12.2008. Tilbake i tid var det ingen begrensning. Vi har kun søkt etter og lest artikler på engelsk.

Det er søkt etter litteratur om risikofaktorene hypertensjon, diabetes mellitus, kolesterolnivåer, røyking og fysisk inaktivitet.

Vi valgte å søke i databasene Cochrane og Medline via Pubmed. I Pubmed har vi søkt vha. MeSH-ord. I Cochrane ble det søkt med en kombinasjon av demens/”cognitive impairment” og en risikofaktor av gangen.

Det er også søkt etter artikler ”mild cognitive impairment”.

Primært søkte vi etter systematiske oversiktsartikler, dette andre oversiktsartikler, meta-analyser og randomiserte kontrollerte studier.

Søkesetninger i Pubmed

- Review("Dementia"[MeSH Major Topic]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Major Topic]) AND (("Risk Factors"[Mesh]) OR ("Risk"[Mesh])) **Totalt 203 treff**
- Metaanalyser- ("Dementia"[MeSH Major Topic]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Major Topic]) AND (("Risk Factors"[Mesh]) OR ("Risk"[Mesh])) **Totalt 4 treff**
- RCT ("Dementia"[MeSH Major Topic]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Major Topic]) AND (("Risk Factors"[Mesh]) OR ("Risk"[Mesh])) **Totalt 20 treff**
- "Dementia"[MeSH Major Topic]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Major Topic]) and(Risk Factors"[Mesh]) OR ("Risk"[Mesh]) and (onset or start or debut) **Totalt 0 treff**
- “Mild cognitive impairment” and (onset or start or debut) (Avgrenset til oversiktsartikler, metaanalyser og RCT) **Totalt 52 treff**
- “Mild cognitive impairment” and prevention (Avgrenset til oversiktartikler, meta-analyser og RCT) **Totalt 122 treff**

Søkesetninger i Cochrane

- Dementia AND (onset OR start OR debut) Treff: 24 Cochrane review og 8 andre oversiktsartikler. **Treff: 337 treff i Clinical trials**
- Dementia AND prevention. **Treff: 16 Cochrane reviews, 29 andre oversiktsartikler og 422 clinical trials.**

- Dementia AND progression. **Treff: 25 i clinical trials.**
- Dementia AND hypertension. **Treff: Cochrane reviews 3, 8 andre oversiktsartikler og 139 i clinical trials.**
- Dementia AND cardiovascular disease. **Treff: 8 Cochrane Reviews, 8 andre oversiktsartikler og 109 i clinical trials.**
- Dementia AND (cholesterol OR lipid profile OR statins). **Treff: 17 Cochrane reviews, 4 andre oversiktsartikler og 103 i Clinical trials.**
- Dementia AND smoking. **Treff: 2 Cochrane Reviews, ingen andre oversiktsartikler og 35 i Clinical trials**
- Dementia AND diabetes. **Treff: 3 Cochrane reviews, 7 andre oversiktsartikler og 54 i Clinical trials**
- Dementia AND (physical activity OR exercise). **Treff: 21 Cochrane reviews, 28 andre oversiktsartikler og 242 i clinical trials.**
- Mild cognitive AND debut **Treff: ingen**
- Mild cognitive impairment AND progression. **Treff: 8 Cochrane Reviews, 3 andre oversiktsartikler og 56 i clinical trials.**
- Mild Cognitive impairment AND prevention. **Treff: 10 Cochrane Reviews, 3 andre oversiktsartikler og 40 i clinical trials.**

Ved å lese artikkeloverskrift og abstract eliminerte vi artikler som ikke var relevante. Vi startet med å lese systematiske oversiktsartikler og andre oversiktsartikler. Det viste seg da at fikk nok relevante artikler, og så etter dette kun etter meta-analyser og ikke randomiserte kontrollerte studier. Deretter leste vi de artiklene vi hadde funnet og satte dem opp i en tabell (Tabell 3 og Tabell 4). I denne prosessen kunne vi eliminere ytterligere noen artikler som likevel viste seg og ikke svare på vår problemstilling. Da vi satte opp artiklene i tabell vurderte vi dem ved hjelp de spørsmålene som kunnskapsbasert praksis¹² anbefaler at man stiller:

- Er formålet med oversikten klart formulert?
- Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene?
- Er det sannsynlig at relevante studier er funnet?
- Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert?
- Dersom resultatene fra de inkluderte studiene er kombinert statistisk i en meta-analyse, var dette fornuftig og forsvarlig?
- Dersom det ikke er gjennomført en meta-analyse - er dette valget begrunnet?
- Hvor presise er resultatene?
- Kan resultatene overføres til praksis?

Av de artiklene vi har lest har artiklene skrevet av The Cochrane Collaboration generelt vært gode systematiske oversiktsartikler hvor formål og inklusjonskriterier er god beskrevet og det virker som det er gode artikler som er tatt med. De har også utført en metaanalyse. Når det gjelder de øvrige artiklene vi har lest er det i stor grad hverken et konkret formål eller inklusjonskriterier beskrevet. Formålet med artiklene og metoden som er brukt er beskrevet i

Tabell 3 og Tabell 4 i den grad det fremkommer i artikkelen. Dermed kan oppgaven vår beskrives som en usystematisk oversikt.

Dette er et forskningsområde hvor det har skjedd mye de siste 10-20 år. Vi har derfor valgt å vektlegge den nyeste forskningen.

Resultater

Hypertensjon

Resultat

McGuinness B et al.¹³ har tatt utgangspunkt i fire dobbelblindede randomiserte kontrollerte studier hvor forsøkspersonene var 60-89 år og gjennomsnittsalderen var 75,4 år. Når studiene slås sammen finner man ingen forskjell i insidensen av demens mellom de som får antihypertensiv behandling sammenliknet med de som får placebo (OR = 0,89; 95% CI 0,74,1,07).

Qiu C et al.¹⁴ viser til at tverrsnittstudier som har sett på sammenhengen mellom blodtrykk sent i livet og kognitiv funksjon tyder på at alvorlig hypertensjon som ikke behandles kan påvirke den kognitive funksjonen negativt. Samtidig ser man at demensutvikling kan gi et fall i blodtrykk og at jo mer demenssykdommen utvikler seg, jo mer faller blodtrykket. I samme artikkel ser man også på longitudinelle studier, og disse viser at hypertensjon midt i livet, og da særlig langvarig hypertensjon, gir økt risiko for demens inkludert AD senere i livet. Derimot kan ikke de longitudinelle studiene som ser på høyt blodtrykk sent i livet og kognitiv funksjon vise at det er noen sammenheng mellom hypertensjon og demensutvikling. Når det gjelder hvorvidt antihypertensiv behandling kan beskytte mot fall i kognitiv funksjon og demensutvikling, viser noen observasjonsstudier at behandling har en viss beskyttende effekt. Det er også utført randomiserte kontrollerte studier for å vurdere dette og disse tyder på at det kan være en effekt, men dette er mer usikkert.

Duron E og Hanon O.¹⁵ skriver i sin oversiktsartikkel at longitudinelle studier har vist at det er en sammenheng mellom hypertensjon ved middelalder (rundt 50 års alder) og nedsatt kognitiv funksjon 20-25 år senere og demens (både VaD og AD) enda senere i livet. De beskriver også at pasienter som utvikler demens får et fall i blodtrykk når sykdommen utvikler seg. Hva som er årsaken til dette blodtrykksfallet er ukjent. Flere observasjonelle studier tyder på at antihypertensiv behandling kan være nyttig for å forebygge redusert kognitiv funksjon og demens, men studiene er ikke entydige. Det finnes også noen randomiserte studier som peker i samme retning, men disse kan heller ikke konkludere entydig med at antihypertensiv behandling har effekt.

Nash DT, Fillit H.¹⁶ konkluderer med at hypertensjon over tid gir økt risiko for AD senere i livet. Flere, men ikke alle studier, har vist at antihypertensiv behandling har effekt for å forebygge kognitiv svikt.

Fillit et al.¹⁷ har funnet at hypertensjon midt i livet er en sikker prediktor for redusert kognitiv funksjon 10-20 år senere, og at hypertensjon også er assosiert med økt risiko for demensutvikling. Det er begrenset data på om pasienter med mild kognitiv svikt har større risiko for å utvikle demens enn normotensive. Uansett øker hypertensjon risikoen for slag som igjen gir økt risiko for VaD.

Kloppenborg RP et al.¹⁸ finner at uavhengig av metode er det en tydelig forskjell på studier som har inkludert middelaldrene og eldre. Alle studier som målte blodtrykk hos middelaldrene viser en sammenheng mellom forhøyet blodtrykk og økt risiko for

demensutvikling senere i livet. Derimot viste kun en studie som inkluderte eldre tilsvarende sammenheng. Studien som viste en slik sammenheng var hadde lengst oppfølgingstid.

Diskusjon

McGuinness B et al¹³ finner ingen sammenheng mellom hypertensjon og økt risiko for demensutvikling. De øvrige artiklene konkluderer alle med at hypertensjon midt i livet gir økt risiko for demens (både VaD og AD) senere i livet. Artikkelen til McGuinness B et al¹³ er basert på kun randomiserte kontrollerte studier i motsetning til de andre som enten ser på longitudinelle studier i tillegg eller eventuelt kun longitudinelle studier. Ettersom demens er en sykdom som utvikler seg over tid er studier som følger pasientene gjerne over flere tiår best egnet for å observere utviklingen, og dette kan være grunnen til at McGuinness B et al¹³ ikke finner noen sammenheng ettersom randomiserte kontrollerte studier ofte har kortere oppfølgingstid enn longitudinelle studier. De randomiserte kontrollerte studiene som er inkludert i artikkelen til McGuinness B et al¹³ har også kun pasienter over 60 år og gjennomsnittsalderen er 75,4. Det at kun personer over 60 år er inkludert kan også være grunnen til at de ikke finner en sammenheng. Andre oversiktsartikler^{14,18} finner heller ingen sammenheng mellom hypertensjon hos eldre og risikoen for demensutvikling. Når det gjelder effekten av antihypertensiv behandling, tyder flere studier^{14,15,16} på at det kan ha en beskyttende effekt, men dette er noe usikkert og det vil være nødvendig med flere randomiserte kontrollerte studier for å kunne svare sikkert på dette. En utfordring som oppstår når man ønsker å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier er at siden hypertensjon er en velkjent risikofaktor for kardiovaskulær sykdom og slag, vil det være uetisk å sammenlikne antihypertensiv behandling med placebo, og man blir nødt til å sammenlikne forskjellige antihypertensiva mot hverandre.

Diabetes

Resultat

Raoul P. Kloppenborg et al¹⁸ skriver en systematisk oversiktsartikkel som omhandler evidens for assosiasjonen mellom DM 2 og andre vaskulære risikofaktorer med demens, hvor de konkluderer med at DM2 og de andre vaskulære risikofaktorene var assosiert med økt risiko for demens. Resultatene fra studiene på DM2 var blant de mest konsistente. De inkluderte 14 studier med longitudinelt design for å sammenlikne risikoen for en eller flere former for demens hos de med DM2 med personer uten diabetes. Noen av studiene har benyttet både fastende blodsukker og oral glukosetest som diagnosegrunnlag for DM2, mens andre har kun benyttet sykehistorie eller medisinerbruk som grunnlag. Ikke alle spesifiserer om de skriver om diabetes mellitus type 1 (DM1) eller DM 2, men Kloppenborg et al¹⁸ har gått ut fra at det dreier seg om DM2 gitt populasjonens alder. Risiko for uspesifisert demens var økt i fem av ni studier, mens den var økt for AD i seks av elve studier, og for VaD i seks av ti studier. Odds ratio for VaD var generelt høyere enn for AD. Det var ingen klar forskjell mellom resultat fra studier som så på diabetes ved middelalder eller sent i livet. To studier viste en assosiasjon mellom nedsatt glukosetoleranse (ikke DM2) ved middelalder og demens.

M. J. Stampfer¹⁹ konkluderer i sin oversiktsartikkel om kardiovaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt og AD med at det er en sterk sammenheng mellom DM2 og fall i kognitiv funksjon og mellom DM2 og AD. Stampfer¹⁹ fant, i over 30 studier, at DM2 var konstant assosiert med redusert kognisjon og økt risiko for kognitiv svikt. Et av studiene kvantifiserte disse funnene blant prospektive studier og fant at score på MMS var 20-60 % dårligere hos de

med DM2 i forhold til de uten. Flere studier støtter at det er en assosiasjon mellom DM2 og AD. Stampfer¹⁹ antar at noe av relasjonen mellom diabetes og kognisjon skyldes direkte effekt av insulin og fant i en studie av 719 kvinner uten klinisk demens, at risikoen for kognitiv svikt økte med økende nivåer av insulinsensivering. En annen studie fant at de i den høyeste kvartilen når det gjaldt insulinnivå hadde 70% høyere risiko for å utvikle AD sammenliknet med laveste kvartil. Stampfer¹⁹ hevder at assosiasjonen mellom DM2 og kognitiv svikt eller demens kan være forårsaket av de vaskulære skadene som akkompagnerer diabetes, eller kan være forårsaket av direkte effekt av insulin på hjernen.

Monique M.B. Breteler²⁰ har laget en oversiktsartikkel hvor de ser på om sammenhengen mellom risikofaktorer for slag og AD. De konkluderer med at diabetes øker risikoen for demens inkludert AD. En av studiene som viser dette er en tverrsnittsstudie som viser at personer med diabetes, sammenliknet med uten diabetes, hadde oftere demens, særlig de som trengte insulin behandling. Sammenhengen gjaldt både for AD og VaD. Breteler²⁰ hevder at mekanismen bak sammenhengen mellom diabetes mellitus og cerebrovaskulær sykdom ikke er helt klar; på den ene siden er diabetes klart assosiert med mikro- og makrovaskulære forandringer, men på den annen side er risikoen for slag økt uavhengig av de andre kardiovaskulære risikofaktorene. Det har i den sammenheng blitt foreslått at det kan være en direkte effekt av glukose på den cerebrale karsengen. Intensiv behandling av diabetes mellitus (DM) og god metabolsk kontroll ble i to studier funnet å redusere risikoen for slag.

Grimley Evans J og Areosa Sastre A²¹ har utført en intervensjons oversiktsartikkel om effekten av behandling av DM2 på utviklingen av kognitiv svikt og demens. De har søkt etter randomiserte kontrollerte studier hvor forskjellig behandling for DM2 har vært sammenliknet, og hvor det ble gjort registrering av kognitiv funksjon før og etter behandling. De konkluderer med at ingen studier tilfredsstilte inklusjonskriteriene for en meta-analyse og derved ingen overbevisende evidens for å anbefale noen form for DM- behandling for å forebygge kognitiv svikt hos pasienter med DM2. De har imidlertid sett på 33 tverrsnittsstudier og 35 longitudinelle studier som omfatter sammenheng mellom diabetes og demens og summerer med at det er tilstrekkelig med evidens for å si at det er opp til dobbel risiko for kognitiv svikt eller demens hos personer med DM sammenliknet med den generelle populasjonen, og særlig hos de som har vært diagnostisert med DM i lengre tid. Det er lite informasjon om virkningen av alvorlighetsgraden og graden av kontroll av sykdommen i denne sammenhengen. Areosa og Grimley²¹ summerer også med at den negative effekten av DM på kognitiv funksjon trolig begynner ved middelalder.

E Duron og Olivier Hanon²² hevder i sin oversiktsartikkel at flere tverrsnitt- og longitudinelle studier har vist en relasjon mellom DM 2 og AD og VaD. Den økte risikoen gjelder både når diabetes opptrer ved middelalder og sent i livet. I en av kohortene, ARIC (atherosclerosis risk in communities) studien, er det justert for konfunderende kardiovaskulære faktorer. 10963 middelaldrende, ble fulgt over 6 år, og det ble funnet en signifikant assosiasjon mellom DM2 og reduksjon i vedvarende konsentrasjon, psykomotorisk tempo, logisk resonering, verbal læring og korttidshukommelse. I den samme kohorten viste insulin seg å være en midtlivs risikofaktor for fall i kognitiv funksjon og demens. Lite er kjent rundt de patofysiologiske mekanismene bak relasjonen mellom DM og demens. Hjerneobduksjonsstudier har vist at DM er assosiert med hjerneinfarkter og patologiske endringer i den cerebrale mikrosirkulasjonen, inklusiv amyloid angiopati. Basert på flere studier, hevder Duron og Hanon at det er tre mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom DM og demens; DM kan gi demens via iskemisk cerebrovaskulær sykdom, hyperglykemi kan ha en direkte

toksisk effekt på neuroner og insulin og insulin degraderende enzymer kan spille en viktig rolle i amyloid metabolismen. Hyperinsulinemi, selv uten DM, er assosiert med AD.

David F Cechetto et al²³ skriver en oversiktsartikkel om vaskulære risikofaktorer og AD. De har funnet evidens for at risikoen for AD er signifikant økt hos personer med "adult-onset" DM og at pasienter med små cerebrale infarkter og moderat AD- type lesjoner har større sannsynlighet for å utvikle de kliniske manifestasjonene av demens.

Howard Fillit et al¹⁷ finner i sin oversiktsartikkel om kardiovaskulære risikofaktorer og demens, hvor de skriver at pasienter med DM har økt risiko for kardiovaskulær sykdom og at mange av dem har en konstellasjon av kardiovaskulære risikofaktorer. De skriver også om at det har blitt observert en assosiasjon mellom antall kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter med DM og risiko for AD og at behandling av kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter med DM ikke bare reduserer risiko for kardiovaskulær sykdom, men også risiko for kognitiv svikt og AD. Fillit et al¹⁷ hevder også at både hypo- og hyperglykemiske episoder og hypo- og hyperinsulinemi hos pasienter med DM øker risiko for demens og at det er overbevisende evidens for en link mellom DM og demens. Noen studier har vist at hypoglykemisk medisinerer reduserer risikoen for kognitiv svikt i studier med langtidsoppfølging, men ikke i studier med korttidsoppfølging.

Vincenzo Solfrizzi et al²⁴ konkluderer i sin oversiktsartikkel om livsstilsrelaterte faktorer i predemens og demens med at det er økende evidens for at en forstyrret glukosemetabolisme, oksidativt stress og dannelsen av "advanced glycation end products" i en skadelig sirkel også er viktig for utvikling av demens. Solfrizzi et al²⁴ hevder også at pasienter med AD og VaD foretrekker sukker og søt mat i større grad enn kontrollgruppene, noe de forklarer med enten en uhemmet atferd som resultat av demens eller som et uttrykk for behov for økt mengde serotonin i den demente hjernen.

David T. Nash et al¹⁶ hevder i sin oversiktsartikkel om kardiovaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt at DM er assosiert med kognitiv svikt og demens og at mekanismen dette virker via er ukjent.

K Alagiakrishnan et al²⁵ finner i sin oversiktsartikkel at diabetes er en risikofaktor for aterosklerotisk sykdom og god kontroll er viktig for å unngå cerebrovaskulær sykdom, samt at insulin muligens har en direkte effekt på hjernen. De finner i to ikke-randomiserte studier av 3-6 måneder at forbedret glykemisk kontroll forbedrer kognitiv funksjon i den perioden.

Diskusjon

Flere av oversiktsartiklene konkluderer med at det er en sammenheng mellom DM og kognitiv svikt og demens".^{16, 17,18,19,20, 22,23,24} Assosiasjonen gjelder både VaD og AD^{16,18, 20,22,24} Noen av oversiktsartiklene har kun tatt for seg AD.^{23,17,19} Stampfer et al¹⁹ fant blant annet, i over 30 studier, at DM2 var assosiert med redusert kognisjon og økt risiko for kognitiv svikt. I ett av studiene var score på MMS 20-60 % dårligere hos de med DM2 enn de uten. Fillit et al¹⁷ skriver om Rotterdam studien, med 6370 eldre deltakere, hvor de fant at tilstedeværelse av DM nær doblet risiko for demens (relativ risiko 1.9, 95 % CI, 1.3-2.8) sammenliknet med eldre uten DM. DM blir, i flere oversiktsartikler regnet som en av de best etablerte risikofaktorene. Kloppenborg et al¹⁸ begrunner denne slutningen med funn av økt risiko i fem av ni studier, det vil si i rett over halvparten av studiene, det vil også si at rett under halvparten av studiene ikke har vist en sammenheng. Andre studier hevder at det er opp til dobbel risiko for kognitiv svikt eller demens hos personer med DM sammenliknet med den

generelle populasjonen, og særlig hos de som har vært diagnostisert med DM i lengre tid. De skriver imidlertid ikke hvor mange studier hvor det ikke er vist en slik sammenheng. DM er imidlertid påstått å være blant de sterkeste risikofaktorene for demens blant de kardiovaskulære risikofaktorene.¹⁹ DM er også den risikofaktoren som er assosiert med demens både når DM oppstår ved middelalder og sent i livet^{18,22} men i følge Areosa og Grimley²¹ begynner den negative effekten av DM på kognitiv funksjon trolig midt i livet.

Det enes også om at mekanismene som gjør at DM øker risikoen for de demens er ukjent. Hjerneobduksjons studier har vist at DM er assosiert med hjerneinfarkter og patologiske endringer i den cerebrale mikrosirkulasjonen, inklusiv amyloid angiopati.²² Basert på flere studier foreslår Duron og Hanon²² tre mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom DM og demens; DM kan gi demens via iskemisk cerebrovaskulær sykdom, hyperglykemi kan ha en direkte toksisk effekt på neuroner og insulin og insulin degraderende enzymer kan spille en viktig rolle i amyloid metabolismen. Flere av studiene skriver også at hyperinsulinemi, selv uten DM, er assosiert med demens.^{17,19,22,25}

Det er benyttet forskjellige kriterier for DM i forskjellige studier, det presiseres ikke alltid om det er snakk om DM1 eller DM2 og det er ikke et konsistent mål på kognitiv funksjon, ei heller hvilken demensform det er snakk om. Cochrane oversiktsartikkelen til Areosa og Grimley²¹ ser på effekten av behandling av DM 2 på utvikling av kognitiv svikt og demens og konkluderer med at ingen studier vurderes passende for en meta-analyse. Det behøves mer forskning på hva slags intervensjon som kan ha en effekt og mer kunnskap om virkningsmekanismene, samt studier som lettere kan møte inklusjonskriterier for å bli vurdert i meta-analyser og deretter i presise oversiktsartikler.

Kolesterol

Resultat

Duron E. og Hanon O.²² viser til at tverrsnittstudier har gitt motstridende resultater når det gjelder sammenhengen mellom demens og kolesterolnivåer. Longitudinelle studier som ser på kolesterolnivåer ved middelalder og demens har funnet en sammenheng mellom forhøyet kolesterol og økt forekomst av demens, og da særlig AD, senere i livet. Ser man derimot på kolesterolnivåer sent i livet finnes ingen tilsvarende sammenheng. Når det gjelder bruk av statiner for å forebygge demens er forskningsresultatene på området sprikende og det er ikke mulig å trekke en konklusjon.

Stampfer MJ.¹⁹ finner at epidemiologiske studier i hovedsak viser at høyt LDL-kolesterol eller lavt HDL-kolesterol kan øke risikoen for reduksjon i den kognitive funksjonen og demens. De studiene som har målt kolesterol i midt i livet og sett på senere utvikling av AD viser en sikker og klar sammenheng i motsetning til andre studier hvor sammenhengen er mer usikker.

Kloppenborg et al¹⁸ inkluderte åtte studier som hadde sett på sammenhengen mellom dyslipidemi og demens. De to studiene som fant en sterkest sammenheng mellom høyt kolesterol og demens var de som hadde kolesterolverdier fra middelalder. De seks studiene som brukte kolesterolverdier fra sent i livet fant ikke samme sammenheng, og to av studiene fant at økt kolesterol sent i livet ga redusert risiko for demens. Halvparten av studiene korrigerte for andre vaskulære risikofaktorer og disse studiene fant hovedsakelig noe mindre effekt.

Alagiakrishnan et al²⁵ hevder at det er økende bevis for at det å senke kolesterolnivået kan forsinke patogenesen i AD og at statiner har en mulig rolle i forebyggingen av demens. Studier har beskrevet en sammenheng mellom statinbehandling og redusert forekomst av AD.

Fillit et al¹⁷ skriver at studier som har undersøkt sammenhengen mellom kolesterolnivåer og fall i kognitiv funksjon eller AD har gitt motstridende resultater. Derimot har man observert forhøyede LDL-nivåer hos pasienter med vaskulær demens og at forhøyet LDL-kolesterol gir økt risiko for slagrelatert demens

Zhou et al²⁶ har utført en meta-analyse basert på totalt syv kohort- og case-controll studier. De finner ingen effekt av statiner når det gjelder å redusere risikoen for demens eller AD. Relativ risiko hos statinbrukere var for hhv. demens og AD 0,77 (95 % CI 0,45-1,30) og 0,81 (95% CI 0,56-1,16)

Diskusjon

Studier fra 1990-tallet tydet på at det ikke var sammenheng mellom kolesterolnivå og AD²⁰. Flere nyere artikler^{18, 19, 22} er derimot ganske enstemmige når det gjelder sammenhengen mellom forhøyet kolesterol ved middelalder og senere økt risiko for utvikling av demens og da særlig AD. Samtlige av oversiktsartiklene som finner en sammenheng mellom kolesterolnivåer og demens er basert på epidemiologiske studier og longitudinelle studier, og det vil være ønskelig med flere større randomiserte kontrollerte studier for å verifisere sammenhengen og lettere måle hvor stor den er. Disse vil være avhengig av lang oppfølgningstid da det ser ut som det går flere år, kanskje flere tiår, fra eksponering til man kan måle resultatet og eventuelt effekten av behandling med kolesterolsenkende midler.

Fysisk aktivitet

Resultat

K Alagiakrishnan et al²⁵ konkluderer i sin oversiktsartikkel med at regelmessig fysisk aktivitet kan være en beskyttende faktor for fall i kognitiv funksjon og demens. De begrunner konklusjonen med tre studier, hvor den ene viser at assosiasjonen er noe sterkere for AD og hvor en annen viser at den beskyttende effekten ikke tilskrives forskjeller i generell helsestatus eller "baseline" fungering.

Vincenzo Solfrizzi et al²⁴ hevder i sin oversiktsartikkel om livsstilsrelaterte faktorer i predemens og demens, at kumulativ evidens fra longitudinelle studier viser at moderat trening og fysisk aktivitet er assosiert med en lavere risiko for demens. Det har også vært vist at fysisk aktivitet reduserer risikoen for andre kardiovaskulære risikofaktorer, som hypertensjon, overvekt og DM. En meta-analyse rapporterte at reduksjonen av risikoen for demens observert i disse studiene varierte fra 20-50 %. Flere studier har vist liknende resultater. Også når det ble forsøkt å hindre en invers kasualitet (redusert fysisk aktivitet som følge av begynnende demens), ble liknende resultater reproduert. Solfrizzi et al²⁴ skriver imidlertid at det også er studier som ikke viser en kausal sammenheng mellom fysisk aktivitet, fall i kognitiv funksjon og demens. Flere RCT har vært gjort, men disse viser varierende og motstridende resultater. Solfrizzi et al²⁴ hevder at årsaken til dette kan være at det er benyttet forskjellige typer fysisk aktivitetintervensjoner, forskjellige måter å måle kognitiv funksjon og et lite antall undersøkte personer. Det er også mulig at resultatene ville vært annerledes

dersom treningsprogrammet hadde vært av lengre varighet. Grunnet designet på studiene som er gjort og de motstridende funnene, kan man, i følge Solfrizzi et al²⁴ ikke trekke noen kausal slutning.

David T. Nash et al¹⁶ skriver en oversiktsartikkel om kardiovaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt. De refererer en studie med 5925 hvite kvinner hvor mål på fysisk aktivitet var selvrapportert antall kcal brukt og kvartaler gått hver dag. Kognitiv svikt var definert som ≥ 3 poeng reduksjon på repeterte MMSE. Resultatene viste at kvinner som hadde en mer fysisk aktiv hverdag hadde mindre sannsynlighet for å utvikle kognitiv svikt gjennom den 6-8 år lange oppfølgingen. Det ble imidlertid ikke justert for at de som var mest fysisk aktive også kunne ha en sunnere livsstil ellers, samt at aktiviteten var selvrapportert.

Zakharov og Yakhno²⁷ har laget en oversiktsartikkel om forebygging av mild kognitiv svikt. De refererer tre studier som viser at fysisk aktivitet reduserer risikoen for kognitiv svikt og demens. Disse viser at ved å gå mer enn 3.2 km (2 miles) per dag reduserer demens risikoen opp til 1.8 ganger, sammenliknet med å gå mindre enn 0.4 km (0.25 miles) per dag. Videre at at "leisure time activity" ved middelalder minst 2 ganger i uka reduserte risikoen for AD, særlig hos genetisk predisponerte individer samt at høyt nivå av fysisk aktivitet er assosiert med reduksjon av risiko for kognitiv svikt, AD og demens. Mekanismene fysisk aktivitet virker via er, i følge Zakharov og Yakhno²⁷ ukjente, men en studie viste at fysisk aktivitet var assosiert med redusert atrofi av hjernen. De resonnerer derved at fysisk aktivitet i seg selv har en nevroprotektiv effekt på hjernevevet.

Dorothy Forbes et al²⁸ konkluderer i sin systematiske oversiktsartikkel, basert på RCT, med at det er utilstrekkelig med evidens for å si hvorvidt fysisk aktivitetsprogrammer er fordelaktige for pasienter med demens. Grunnen til at man ikke kan se en sammenheng kan, ifølge Forbes et al²⁸, skyldes metodesvakheter ved de studier som er gjennomført. De skriver også at demens ikke kan sees på som en enkelt sykdom, da det er evidens for at fysisk aktivitet kan påvirke de forskjellige formene for demens forskjellig. Dette begrunnes med at flere observasjonelle studier har vist at den forebyggende effekten av fysisk aktivitet kan være svakere for VaD enn for AD og demens generelt.

Diskusjon

Flere av studiene^{16,24,25, 27,28} hevder at det er evidens for at personer som er fysisk aktive har mindre risiko for å utvikle kognitiv svikt og demens- både AD og VaD. Det er hovedsakelig observasjonelle studier som har vist en sammenheng. Solfrizzi et al²⁴ refererer også en meta-analyse som rapporterte at reduksjonen av risikoen for demens observert i disse studiene varierte fra 20-50 %. Både Solfrizzi²⁴ og Forbes²⁸ skriver imidlertid at det, blant annet grunnet studiedesign og metodesvakheter, ikke er tilstrekkelig med evidens for å trekke en kausal slutning. Det er imidlertid visse utfordringer knyttet til for eksempel blinding når det gjelder fysisk aktivitet. Mekanismene er heller ikke her klarlagt og man kan ikke se bort fra at årsaken til at fysisk aktivitet er assosiert med lavere risiko for fall i kognitiv funksjon og demens er at fysisk aktivitet påvirker metabolismen av PUFAer (polyunsaturated fatty acids) og at det er denne interaksjonen som forklarer den positive effekten.²⁴ Fysisk aktivitet har også en positiv effekt på andre kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, overvekt og DM.²⁴ Man kan spekulere i om den positive effekten av fysisk aktivitet på redusert risiko for demens kan skyldes effekten av fysisk aktivitet på andre risikofaktorer for demens. Zakharov et al²⁷ skriver imidlertid at det er evidens for at fysisk aktivitet er assosiert med redusert atrofi av hjernen og at det derved kan antas at fysisk aktivitet har en direkte nevroprotektiv effekt. De skriver også at det å være i generell aktivitet er assosiert med positive emosjoner, bedre sosial interaksjon og at dette også kan virke inn positivt for kognisjon.²⁷ Det er også forskjell

på typer fysisk aktivitet. Noen studier har studert effekten av uttøyning. Disse studiene er ikke tatt med her. Noen studier har sett på styrketrening, noen på bevegelse generelt, noen på aerob trening, og noen spesifiserer ikke treningsformen. Man kan ikke se bort fra at trening som tar sikte på å øke muskelmasse og styrke virker på en annen måte enn trening som tar sikte på å øke oksygenopptak. Varighet av treningsprogrammet og hvor tidlig i livet man er fysisk aktiv kan også tenkes å ha betydning. For voksne, generelt, er det evidens for at aerob trening har en større effekt enn styrketrening på å forbedre kognisjon, men det er ikke kjent om dette er likt for demens.²⁸ Som Forbes et al²⁸ påpeker, er ikke deltakerne i studiene homogene med hensyn til diagnosen, alvorlighetsgrad av demens og mulighet for bevegelse. Noen studier inkluderer kun pasienter med AD, noen spesifiserer ikke. Demens kan ikke betraktes som en enkelt sykdom, da det er evidens for at fysisk aktivitet kan påvirke demenstypene ulikt.²⁸ Flere observasjonelle studier har også funnet at den preventive effekten av fysisk aktivitet kan være svakere for VaD enn for AD.²⁸ Her ligger også en feilkilde, i det at der demens sees på som en homogen diagnose vil utslaget av fysisk aktivitet bli mindre for demens dersom fysisk aktivitet i mindre grad virker preventivt på en av demenstypene. Det er også en mulighet for invers kausalitet – at de som har demens blir mindre fysisk aktive, men Solfrizzi et al²⁴ hevder at de positive resultatene vedvarer også når dette er korrigert for. Mer forskning behøves på dette området for å bestemme typen trening, frekvens, varighet av hver treningsøkt og varighet over tid av treningsprogrammet, samt om effekten kan bedømmes på demens generelt eller om det bør skilles, dersom dette er fullstendig mulig, på de forskjellige demensformene.

Røyking

Resultat

Duron et al.²² hevder at røyking er en kjent risikofaktor for aterosklerose og dermed også er en risiko for vaskulær demens. Flere kohorte-studier har vist at røykere har en signifikant økt risiko for demens inkludert AD. Røyking kan muligens også øke det naturlige aldersbetingede fallet i kognitiv funksjon.

Peters et al²⁹ har skrevet en systematisk oversiktsartikkel og utført en meta-analyse og finner at røykere sammenliknet med ikke-røykere har en økt risiko for å utvikle Alzheimers sykdom, ratio (samlet ratio basert på både OR og RR) 1.59 (95% CI 1.15–2.20). Meta-analysen utført på vaskulær demens, uspesifisert demens og fall i kognitiv funksjon fant en økt risiko hos røykere, men denne var ikke statistisk signifikant.

Fillit et al¹⁷ har funnet flere longitudinelle studier som viser at røyking øker risikoen for AD. Grunnet andre forskningsresultater med motstridende resultater kan man foreløpig ikke trekke en endelig konklusjon om sammenhengen mellom røyking og AD.

Diskusjon

Tidligere har studier vist at røyking beskytter mot AD²⁰. På det tidspunktet (år 1998) Breteler et al²⁰ skrev sin artikkel var det artikler som beskrev både en positiv og en negativ effekt av røyking, samt artikler som ikke fant noen sammenheng i det hele tatt. Dette er også et eksempel på at det har skjedd stor fremskritt innen forskningen på sammenhengen mellom kardiovaskulære risikofaktorer og demens og AD de seneste år og tiår. Hypotesen om at røyking beskytter mot AD er forkastet^{22,29} og nyere forskning finner en økt risiko for særlig AD hos røykere. Effekten av røyking på risikoen for å utvikle AD modifiseres av ApoE 4

allelet. Tidligere studier har vist at røyking ikke øker risikoen for AD hos ApoE 4 positive,³⁰ mens nyere studier har gitt motsatte resultater³¹ Muligens øker røyking også risikoen for andre typer demens. Det vil være ønskelig med flere studier på området for og sikrere kunne måle hvor mye risikoen økes og om risikoen øker proporsjonalt med hvor mye og hvor lenge man røyker. Det vil også være interessant å se med hva som skjer med risikoen hos de som slutter å røyke.

Diskusjon og konklusjon

Med et økende antall eldre og alder som viktigste risikofaktor for demens, vil vi fremover se et økende antall demente. Mens det i dag er ca. 70.000 som lider av en demenssykdom i Norge vil det om 50 år være 210.000 med samme diagnose. I den samme perioden vil andelen demente av totalbefolkningen dobles fra dagens 1,5 % til 3 %. Dette vil kreve både store menneskelige og økonomiske ressurser. Det er derfor hensiktsmessig å se om det finnes en sammenheng mellom kardiovaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt og demens.

Resultat

I oppgaven har vi undersøkt hvorvidt det er en sammenheng mellom de fem kardiovaskulære risikofaktorene hypertensjon, økt kolesterol, diabetes mellitus, røyking og fysisk inaktivitet. For de fem risikofaktorene fant vi følgende: For hypertensjon konkluderes det i 4 av 5 oversiktsartikler med at hypertensjon midt i livet gir økt risiko for demens, både VaD og AD. Når det gjelder effekten av antihypertensiv behandling tyder flere studier på at det kan ha en beskyttende effekt, men dette er noe usikkert og det vil være nødvendig med flere randomiserte kontrollerte studier for å kunne svare sikkert på dette. For DM konkluderes det med at det er en sammenheng mellom DM og kognitiv svikt og demens, både VaD og AD. DM er vist å være en av de sterkeste risikofaktorene for demens og den øker risikoen både når den oppstår midt i livet og sent i livet. I en av oversiktsartiklene hevdes en nær dobbelt så stor risiko for å utvikle demens for de med versus uten DM. Det er også evidens for at høyt nivå av insulin uten klinisk diabetes øker risikoen for demens. En av oversiktsartiklene om DM ser på behandlingsintervensjon og reduksjon av risiko for demens, men grunnet strenge inklusjonskriterier finner de ikke grunnlag for å trekke noen konklusjon. For kolesterol konkluderes det hovedsaklig med at forhøyet kolesterol ved middelalder har sammenheng med økt risiko for utvikling av demens, og da særlig AD. For fysisk aktivitet konkluderer de med strenge inklusjonskriterier med at det ikke er evidensgrunnlag for å trekke noen konklusjon, mens de uten like strenge inklusjonskriterier konkluderer med at personer som er fysisk aktive har mindre risiko for å utvikle kognitiv svikt og demens, både AD og VaD. Det er imidlertid en del utfordringer knyttet til studiedesign vedrørende fysisk aktivitet og risiko for demens. Som eksempel kan man nevne at for å velge en treningsform som variabel, må alle være i stand til å utføre denne, noe som er en utfordring i en studiepopulasjon der et stort antall har flere bevegelseshemninger. For røyking er den gamle hypotesen om at røyking beskytter mot demens forkastet til fordel for evidens som viser en økt risiko for demens hos de som røyker. Sammenhengen er funnet for AD. Det vites ikke hva som blir utfallet dersom man slutter å røyke, samt effekten på risiko for de andre demenstypene.

Metode og feilkilder

Vi har vurdert oversiktsartikler og metaanalyser. Søkene ble gjort i januar 2009, det er derfor en øvre tidsgrense satt til 31.12.2008, men ingen nedre tidsgrense. Kun engelske artikler ble inkludert og det er søkt i databasene PubMed og Cochrane. Vi har gradvis eliminert artikler og vurdert hvilke som er relevante ved å lese abstract og en mulig feilkilde kan derved være at

vi kan ha oversett relevante og gode artikler. Videre er mange av artiklene vi har funnet usystematiske oversiktsartikler hvor formål og metoder for utvalg av artikler er dårlig eller mangelfullt beskrevet. Ettersom dette gjelder mange av våre artikler har vi likevel valgt å benytte dem i vårt arbeid og dermed måttet stole på arbeidet gjort av artikkelforfatterne. Når det gjelder studiene som de forskjellige oversiktsartiklene benytter, kan man se at noen av enkeltstudiene er inkludert i flere av oversiktsartiklene, og det kan derfor tenkes at noen av de artiklene vi har lest er basert på samme grunnstudier. I vår oppgave vil det da virke som det er mange studier som har vist det samme, mens det kanskje i realiteten kun er noen få studier som har vist lovende resultater og at disse trekkes frem i alle oversiktsartiklene. Evidensen vil da virke større enn det den faktisk er. Vedrørende terminologien i artiklene, brukes mange begreper, som "cognitive impairment", "cognitive decline", "cognition", "dementia" og "Alzheimers Disease". Disse brukes delvis om hverandre, og flere av artiklene vi har lest er basert på studier som har brukt forskjellige begreper, definisjoner og diagnoser. Det kan imidlertid være vanskelig å skille AD og VaD klinisk, og det kan også være en blandingstilstand. Dette vil være en feilkilde i de sammenhenger der man finner en sammenheng mellom en risikofaktor og f.eks. AD og ikke VaD. En sammenheng mellom en risikofaktor og en av demenstilstandene kan forsvinne/ikke bli signifikante dersom det ikke er en sammenheng mellom denne risikofaktoren og de andre demenstilstandene og man har vurdert alle demenstilstander samlet. Vi har undersøkt hver risikofaktor isolert, men det er ikke uvanlig at flere av disse risikofaktorene opptrer sammen. Det kan da være vanskelig å måle hvilken av dem som har en sammenheng med demens. Skulle man kun inkludere pasienter med en risikofaktor er det mulig at disse ikke ville være representative for befolkningen. Når det gjelder studiedesign og metode, er det, for å eliminere flest mulig feilkilder, ønskelig med dobbeltblindede RCT. Dette lar seg ikke alltid gjøre, et eksempel er fysisk aktivitet. En annen utfordring ved intervensjon er at det i dag vil være uetisk å la være å behandle hypertensjon eller forhøyet kolesterol ettersom man vet at dette er risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Det er derfor ikke mulig å utføre en randomisert studie.

Konklusjon

Vi konkluderer hovedsaklig i denne oppgaven med at det behøves mer forskning, og da særlig flere RCTer med lang oppfølgingstid og forbedret studiedesign og metode. Det er også hensiktsmessig med mer kunnskap om hvorvidt man bør skille på de forskjellige formene for demens, noe som innebærer mer kunnskap om mekanismene for hvordan de forskjellige risikofaktorene virker på patofysiologiske mekanismer som fører til klinisk demens. I studiene vi har benyttet er det funnet en sammenheng mellom de fem risikofaktorene vi har studert og demens. Det er imidlertid ikke tilstrekkelig materiale for å si noe om hvorvidt intervensjon på risikofaktorene har noen effekt på risikoen for demens. Med unntak av DM, viser studiene at risikofaktorene må virke over en lang tidsperiode før de gir økt risiko for demens, og kanskje er det nødvendig med intervensjon over like lang tid.

Tabeller

Oversiktsartikler

Tabell 3.

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Cardiovascular risk factors and dementia	Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A (2008)	Oversiktsartikkel. Studier med simultan tilstedeværelse av 2 hovedtemaer; kardiovaskulære risikofaktorer og demens. Vektlegger særlig farmakologisk modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer. Metode og inklusjonskriterier ikke beskrevet.	Det er betydelig evidens for at mange av de viktigste kardiovaskulære risikofaktorene også er risikofaktorer for kognitiv svikt og demens.
Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review.	Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2008)	Systematisk oversiktsartikkel med målsetning om å inkludere alle studier som gir et estimat på insidens av demens hos de med type DM2 eller glukoseintoleranse, hypertensjon, dyslipidemi eller overvekt. Studier med longitudinelt design.	Alle fire risikofaktorer var assosiert med økt risiko for demens. Alder ved eksponering og varighet av eksponeringen er kritiske variabler; risiko for demens er høyere ved eksponering ved middelalder sammenliknet med sent i livet, med unntak av diabetes.

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links.	Stampfer MJ (2006)	Oversiktsartikkel. Formålet er å vurdere sammenhengen mellom flere kardiovaskulære risikofaktorer og fall i kognitiv funksjon og demens. Inklusjonskriterier ikke nevnt i artikkelen.	Flere studier viser en sammenheng mellom kardiovaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt eller AD. Usikkert om dette skyldes felles risikofaktorer, eller direkte eller indirekte påvirkning av de kardiovaskulære risikofaktorene. Mulig sammenheng mellom hypertensjon ved middelalder og senere demensutvikling. Trolig sammenheng mellom lavt HDL/høyt LDL og demens. Sterk sammenheng mellom DM2 og demens.
Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment.	Nash DT, Fillit H. (2006)	Formål eller inklusjonskriterier ikke beskrevet i artikkelen.	Hos kvinner, men ikke hos men en sammenheng mellom overvekt og risikoen for å utvikle AD. Behandling av hypertensjon viser seg å være effektiv i mange, men ikke alle studier. Fysisk aktivitet motvirker effekten aldring har på kognitiv funksjon og strukturelle forandringer i hjernen.
Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline?	Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H (2006)	Formål eller inklusjonskriterier ikke beskrevet i artikkelen.	Sprikende resultat når det gjelder effekten av antihypertensiv behandling. Mulig forebyggende effekt og kanskje forbedret kognitiv funksjon hos pasienter med både hypertensjon og kognitiv svikt. Bruk av statiner reduserer trolig forekomsten av AD. DM er en risikofaktor for aterosklerotisk sykdom og god kontroll er viktig for å unngå cerbrovaskulær sykdom. Insulin har muligens også en direkte effekt på hjernen. Regelmessig fysisk aktivitet kan være virke beskyttende for å utvikle demens.

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Risk factors for vascular disease and dementia.	Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A. (1998)	Formål å samle det som finnes av kunnskap om sammenhengen mellom kardiovaskulære risikofaktorer. Inklusjonskriterier ikke beskrevet.	Alder er den viktigste risikofaktoren for demens. Diabetes øker risikoen for demens inkludert AD. Ingen sikker sammenheng mellom AD og kolesterolnivåer. Sprikende resultater når det gjelder sammenhengen mellom røyking og demens.
The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia	Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. (2005)	Søkestrategi beskrevet, søkt i Pubmed med ordene blood pressure”, “antihypertensive therapy”, “dementia”, “Alzheimer disease”, “cognitive impairment”, “cognitive decline”, “vascular risk factors”, and “population study”. Videre metode eller inklusjonskriterier ikke beskrevet.	Høyt BT i middelalder gir økt risiko for kognitiv svikt og demens senere i livet. Betydelig forhøyet BT hos eldre kan være en risikofaktor for demens. Lavt diastolisk BT hos gamle gir økt risiko for demens. Høyt BT midt i livet og lavt hos gamle er assosiert med AD. Antihypertensiv behandling kan beskytte mot eller utsette symptomene på demens (særlig slagrelatert kognitiv dysfunksjon)

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia	Bernadette McGuinness, Stephen Todd, Peter Passmore, Roger Bullock October 2009 (Oppdatert review fra 2006 i 2009)	Systematisk oversiktsartikkel av The Cochrane Collaboration. Dobbelblindede RCT sammenlikner antihypertensiv intervensjon (farmakologisk og ikke-farmakologisk) med placebo i mer enn 6 mnd. Pasientene hadde minst 160/90 i blodtrykk og ingen historie om cerebrovaskulær sykdom. Primære endepunkter: Insidens av demens og kognitiv endring fra baseline.	Reduksjon av blodtrykk hos eldre er ikke indisert med formål om å forebygge svekkelse av kognitiv funksjon eller demens alene.
Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia	Areosa SA, Grimley EV. January 2009 (oppdatert review fra 2003)	Systematisk oversiktsartikkel av The Cochrane Collaboration. Basert på RCT. Kognitiv funksjon målt før og etter intervensjon i form av behandling for DM2 og insidens av demens. Alle deltakere har DM2.	Det er ingen evidens for å anbefale noen form for behandling for diabetes behandling for å forebygge kognitiv svikt hos pasienter med DM2.

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Physical activity programs for persons with dementia	Dorothy Forbes, Sean Forbes, Debra G Morgan, Maureen Markle-Reid, Jennifer Wood, Ivan Culum October 2008	Systematisk oversiktsartikkel av The Cochrane Collaboration. Basert på RCT. Eldre (over 65 år) med demens diagnose ble randomisert til enten et fysisk aktivitetsprogram eller en kontrollgruppe med vanlig oppfølging. Primære endepunkter: kognisjon, ADL, atferd, depresjon og mortalitet hos de demente.	Det er ikke tilstrekkelig evidens for effekten av fysisk aktivitet program på kognisjon, funksjon, depressiv atferd og mortalitet hos eldre personer med demens.
Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review	Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. (2008)	Systematisk oversiktsartikkel. Søkt på “smoking and (dementia or vascular dementia or multi infarct dementia or Alzheimer's disease or cognitive impairment or cognitive decline) i Medline, Embase og Psychinfo. Kun pasienter 65 år eller eldre.	Røyking øker risikoen for AD og mulig også andre typer demens. Hvorvidt nikotin alene kan øke risikoen er foreløpig usikkert.

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia	Duron E. Hanon O. (2008)	Oversiktsartikkel. Søkeord beskrevet, men ikke inklusjonskriterier.	Høyt BT særlig over tid øker risikoen for demens 15-20 år senere. Flere studier, men ikke alle har vist effekt av antihypertensiv behandling. Vanskelig å måle sammenhengen mellom demensutvikling og diabetes, men flere studier viser en sammenheng. Metabolsk syndrom trolig en risikofaktor. Risikoen for AD øker med økende kolesterolverdier midt i livet. Røykere har økt risiko for demens inkludert AD sammenliknet med ikke-røykere.
Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes	Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Capurso A, Panza F. Review. 2008.	Oversiktsartikkel basert på populasjonsbaserte longitudinelle- og tverrsnittstudier av personer over 55/65/69 år.	Epidemiologiske tyder på at moderat trening og fysisk aktivitet er assosiert med lavere risiko for demens. Flere studier viser negativ effekt på kognitiv funksjon ved økt inntak av mettede fettsyrer og en beskyttende effekt ved inntak av en- og flerumettede fettsyrer, men fettsyreinntak generelt er ikke funnet assosiert med insidens av mild kognitiv svikt. Det er studier som viser at fysisk aktivitet hos eldre kan beskytte mot risiko for demens, men fordi studiene som viser denne sammenhengen er observasjonelle, kan man ikke si med sikkerhet at sammenhengen er kausal, men flere studier har resultater som kan tyde på en kausalitet

Artikkeltittel	Forfattere (publiseringsår)	Formål/Metode	Konklusjon
Hypertension, cognitive decline and dementia.	Duron E, Hanon O. (2008)	Se på sammenhengen mellom vaskulære risikofaktorer og kognitiv svikt og effekten av antihypertensiv behandling på kognitiv svikt. Metode ikke videre beskrevet.	Hypertensjon, særlig ved middelalder, gir økt risiko for både kognitiv svikt og demens (uavhengig av type). Man kan derimot se lavere BT hos pasientene når de har utviklet demens sammenliknet med de som ikke utvikler demens. Effekten av antihypertensiv behandling er noe usikker, men flere studier indikerer at antihypertensiv behandling har effekt.
Vascular risk factors and Alzheimer's disease.	Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. (2008)	Metode og formål ikke beskrevet i artikkelen.	Pasienter med moderate Alzheimer lesjoner og mindre cerebrale infarkter har større sannsynlighet for å utvikle symptomgivende demens. Slag, diabetes, hypertensjon, aterosklerose og atrieflimmer er risikofaktorer for AD.
Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approaches.	Zakharov VV, Yakhno NN. Publisert I J Nutr Health Aging 2008	Oversiktsartikkel basert på RCT og observasjonsstudier.	Antihypertensiv behandling, fysisk aktivitet og middelhavsdiett har vært vist å gi positiv effekt på progresjonen av kognitiv svikt.

Metaanalyser

Tabell 4.

Artikkeltittel	Forfattere og utgivelsesår	Metode/mål	Konklusjon
Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis	Centre for Reviews and Dissemination Original Author(s): B Zhou, S Teramukai, M Fukushima 2007	Basert på RCT og prospective nested case-control og kohorte studier. Studiene så hovedsaklig på eksponering og ikke-eksponering med statiner. Forebyggingstudiene inkluderte personer med normal kognitiv funksjon, men i en aldersgruppe med risiko for demens. Behandlingstudiene inkluderte personer med demensdiagnose.	Aktuell evidens viser ikke at statiner kan forebygge demens.

Referanser

1. Ott A et al: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310 : 970-973
2. www.ssb.no/statistikkbanken
3. World Health Organization, Geneva 1992. Oversatt fra engelsk. ICD-10 Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Gyldendal Norsk Forlag AS 2000. 1. utg. 1999. 13. opplag 2008. 25-49.
- 4 Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. utg. DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
5. UpToDate (Database). [Www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com) (10.12.09)
6. Leif Gjerstad, Ola Hunsbeth Skjeldal, Eirik Helseth. Nevrologi og Nevrokirurgi fra barn til voksen, 4 utg. I: Ivar Reinvang, Tormod Fladby, Leif Gjerstad, red. Kognitiv svikt og demens. Nesbru: Forlaget Vett & Viten AS 2007: 399-416.
- 7 Ince PG, McArthur FK, Bjertness E et al: Neuropathological diagnoses in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy Body disease, vascular lesions. *Dementia* 1995 May-Jun;6(3):162-8
8. NEL. Norsk Elektronisk Legehåndbok. (Database). [Http://legehandboka.no](http://legehandboka.no) (10.12.09)
9. Falasko D, Hansen LA, Katzman R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 888-95.
10. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 564-69.
11. Demens i almenntpraksis. [Www.dia-online.no](http://www.dia-online.no) (10.12.09)
12. <http://www.kunnskapsbasertpraksis.no/> (01.03.10)
13. McGuinness B, Todd S, Passmore P et al: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7
14. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487-99
15. Duron E, Hanon O: Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008 Mar;101(3):181-9.
16. Nash DT, Fillit H: Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. *Am J Cardiol*. 2006 Apr;97(8):1262-5
17. Fillit H, Nash DT, Rundek T et al: Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Jun;6(2):100-18
18. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ et al: Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008 May;585(1):97-108
19. Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med*. 2006 Sep;260(3):211-23.
20. Breteler MM, Bots ML, Ott A et al: Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis*. 1998 May-Aug;28(3-4):167-73.
21. Areosa SA, Grimley EV. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):
22. Duron E. og Hanon O: Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81.

-
23. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN: Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):743-50
 24. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jan;8(1):133-58.
 25. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H: Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J*. 2006 Feb;82(964):101-5
 26. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M: Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(3):194-201.
 27. Zakharov VV, Yakhno NN: Mild cognitive impairment prevention: diet, sports and treatment approaches. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jan;12(1):86S-8S.
 28. Forbes D, Forbes S, Morgan DG et al: Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):
 29. Peters R, Poulter R, Warner J et al: Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*. 2008 Dec 23;8:36.
 30. Ott A, Slioter AJ, Hofman A et al: Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1840-3.
 31. Rusanen M, Rovio S, Ngandu T et al: Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):277-84. Epub 2010 Sep 20.